S. 555

ESTRATTO
DALLA
Rivista Critica di Clinica Medica
Anno X, N. 9 e 10
FIRENZE 1909

Istituto di Clinica Medica della Università di Bologna
diretto dal Prof. A. MURRI.

# ANCORA SULLA GENESI DELL'ANEMIA E DELLA FEBBRE NEGLI ANCHILOSTOMIACI.

Studio critico sperimentale

DEL

DOTT. GIOVANNI MARINI
Assistente e Libero Docente.

FIRENZE
SOCIETÀ TIPOGRAFICA FIORENTINA
33 — Via San Gallo — 33
—
1909

Istituto di Clinica Medica della Università di Bologna
diretto dal Prof. **A. Murri.**

# Ancora sulla genesi dell' anemia e della febbre negli anchilostomiaci

Studio critico sperimentale

del **DOTT. GIOVANNI MARINI**
Assistente e libero docente.

In un recente mio lavoro (1) che ha avuto l' onore di molte e fini critiche del prof. *U. Gabbi*, spiegai la genesi dell' anchilostomo-anemia con più fattori quali: la perdita di sangue ricco di materiali nutritivi, il numero degli anchilostomi, l' età e la resistenza dell' individuo alle sottrazioni sanguigne, la predisposizione ad ammalare del sangue e degli organi ematopoietici. E a tale conclusione, che in parte rappresentava le idee 20 anni prima espresse dagli studiosi dell'argomento, giunsi in base ad osservazioni fatte sul sangue, sul siero, sul ricambio dell' albumina, sui processi digestivi, sull' urina e sulle feci di due anchilostomiaci, osservazioni che escludevano una distruzione dell' albumina superiore alla norma, un costante aumento della tossicità dell' urina e del siero, un' elevazione del potere iso- ed etero-emolitico, prove tutte portate a sostegno della teoria tossica dell' anchilostomo-anemia.

(1) *Anchilostomiasi ed anguillulosi* (*Con speciale riguardo alla patogenesi*). Bologna, Gamberini e Parmeggiani, 1907.

Il prof. *Gabbi* (1), che a spiegazione dell' anemia degl' anchilostomiaci ha ammesso l' azione delle perdite sanguigne, l' esaurimento e la imperfetta funzione ematopoietica del midollo osseo e la distruzione lenta delle emazie nei vasi sanguigni per aumento del potere emolitico del siero di sangue determinato dall' anchilostoma, non giudica esatta la mia conclusione e critica (2) le mie ricerche. E le prime critiche egli dirige contro le mie indagini sul potere tossico ed emolitico del siero.

Il potere tossico del siero dei miei anchilostomiaci, risultò in media di cc. 8,07 per kgm. di coniglio, con un *minimum* di cc. 5,3 ed un *maximum* di cc. 11,9, cifre che paragonate a quelle note del potere tossico del siero normale, portavano ad ammettere un aumento della tossicità del siero nei miei malati. Convinto però com' era, che sull' aumento o diminuzione del potere tossico del siero dovevano influire da una parte la quantità e qualità dell' alimentazione, la quantità e qualità dei liquidi introdotti, l' ora della presa del sangue e dall' altra l' età, il peso e la razza dei conigli adoperati, non trovai esatto il paragonare i risultati miei a quelli dei quali non mi era nota che la cifra bruta e pensai piuttosto di far io stesso ricerche in individui normali, circondàndomi di tutte quelle precauzioni atte a raggiungere risultati comparabili. Mi servii a tale scopo di cinque individui *sani* e *robusti* capitati in Clinica, (*nello spazio di più di un anno*), *per disturbi*

---

(1) V. *Sulla patogenesi dell' anchilostomo-anemia.* (Riforma medica, n. 25, pag. 673, 1903).

(2) V. *Sulla genesi dell'anemia e della febbre negli anchilostomiaci.* (Rivista critica di Clinica Medica, N. 17-18, 1908).

*nervosi da essi accusati* ed *attribuiti* (non *dovuti* come il prof. *Gabbi* certo per inavvertenza mi fa dire) a *traumi sofferti*. E in essi trovai un potere tossico del siero che espresso in cifre era in media di cc. 6,5 °/₀₀, con un *minimum* di cc. 4,03 ed un *maximum* di cc. 8,2. Ma per il prof. *Gabbi* il valore dei miei risultati è distrutto dalla scelta degl'individui ch' egli anzichè *normali* tende a ritenere *neurotici* sia per l' elevato potere tossico del loro siero, sia perchè essi, come le mie parole lasciavano supporre, simulavano. Ma la simulazione in tali individui era proprio indice di neurosi? Non lo credetti perchè troppo palese appariva la mira di essi di attingere la salute dalle casse delle Società assicuratrici che inviati li avevano per osservazione in Clinica. Tuttavia confesso che dopo l' appunto del prof. *Gabbi* non trovai argomenti per escludere la possibilità da me stesso posta, che tali individui da simulatori per interesse fossero divenuti neurotici dopo uno o due anni di ansie e di liti senza il raggiungimento del loro fine. Ed è perciò che stimai giusto ripetere le ricerche su individui, sulla salute dei quali non potesse cadere il più piccolo dubbio. La mia nuova serie di ricerche fu scarsa come scarso fu il numero delle persone sane che, mediante compenso, si decisero ad abbandonare per 5 giorni le occupazioni loro ed a rinchiudersi in ospedale. Le mie indagini però potei portare sul siero di due facchini e di un contadino tutti giovani sani e robusti, che prima di salassare tenni per 4 giorni ad una dieta identica per qualità e peso a quella già da me somministrata agl' anchilostomiaci. Il potere tossico del siero risultò da queste nuove ricerche con una cifra media di

cc. 8,2 °/₀₀, con un *minimum* di cc. 5,7 ed un *maximum* di 10 °/₀₀. E qui mi preme di far notare al prof. *Gabbi* che mai da me, sia nella serie di ricerche già pubblicata che in questa nuova, fu trascurato l'esame necroscopico dei conigli giacchè *sempre* in esso ho cercato il controllo dei risultati. Di fronte dunque alle nuove cifre, credo poter giustamente persistere nel sostenere che *la tossicità del siero degli anchilostomiaci non è superiore a quella del siero normale.*

E vengo alle considerazioni del professor *Gabbi* fatte alle mie ricerche sul potere etero-emolitico del siero degl' anchilostomiaci e degl' individui normali. Egli, richiamando l' attenzione sulla conclusione mia che « il siero degli anchilostomiaci da me presi in esame risultò dotato di potere emolitico per i globuli del coniglio *quasi identico* a quello del siero normale ed inferiore a quello del siero di anemici per carcinoma gastrico », mi trova in errore nell' uso delle parole, e mi fa osservare che l' essere « quasi identico » non vuol dire « *essere identico* » e che sarebbe stato logico che io avessi convenuto che una modificazione per quanto *minima* realmente esisteva.

Al lettore perchè giudichi sull' esattezza del modo col quale io mi sono espresso, mi permetto di ricordare i miei primi risultati per i quali il potere emolitico del siero degli anchilostomiaci era in *media* di cc. *2,15* °/₀₀ con un *minimum* di cc. *1,5* °/₀₀ ed un *maximum* di cc. *3* °/₀₀, mentre il potere emolitico del siero di individui da me ritenuti normali era in *media* di cc. *2,1* con un *minimum* di cc. *1,2* °/₀₀. La differenza esisteva e la mia frase la indicava, ma essa anzichè essere in favore della tesi della maggiore

tossicità del siero anchilostomiaco, come il prof. *Gabbi* colle sue considerazioni vorrebbe far credere, deponeva se mai per una lieve maggiore tossicità del siero normale. Ed il prof. *Gabbi* sempre per trarre dalle mie parole e dalle cifre da me date la prova di quanto lui ha asserito, soggiunge che l' asserzione da me fatta che il siero dei carcinomatosi ha *pure potere emolitico assai elevato* è preziosa per il fatto che detta in confronto del potere emolitico del siero di sangue anchilostomiaco, non sarebbe che la *spontanea conferma* dell' *alto potere* emolitico del siero degli anchilostomiaci.

No, egregio Professore, nessuna spontanea conferma dell' aumento del potere emolitico del siero di anchilostomiaci mi accorgo di aver fatto, ed anche Ella di ciò si convincerà quando, rileggendo il periodo che Le ha offerto materia per giudicarmi in contraddizione, vedrà che io nel parlare dell' *alto* (soltanto « alto ») valore emolitico del siero di malati di carcinoma gastrico non ho fatto alcun paragone, ma solo ho aggiunti nuovi casi a quello di elevato potere emolitico, constatato fra gl' individui per me normali, così come oggi faccio per i nuovi 3 casi normali nei quali il potere emolitico del siero risultò con una media di cc. 1,85 $^{0}/_{00}$ e con un *minimum* di 0,95 $^{0}/_{00}$ (!), cifre controllate con ripetute esperienze su diversi conigli. Le prove dunque a me non mancano per riaffermare che *il siero degli anchilostomiaci ha potere emolitico identico se non inferiore a quello del siero normale.*

Ma contro questa affermazione il prof. *Gabbi* volle anche portare il risultato da me stesso avuto dalle indagini sulla resistenza dei globuli degli anchilostomiaci. Egli chiede infatti « perchè e come si deve

generare » la diminuzione di resistenza globulare da me vista quando invece d'ammettere con Lui l' esistenza nel plasma di una sostanza tossiemolitica, si sostenga come io faccio, causa delle modificazioni di resistenza dei globuli le alterate condizioni fisico-chimiche del plasma. Quest' espressione, non mia ma del prof. *Viola*, è per il *Gabbi* « *vaga, illimitabile nella sua stessa dizione, indimostrabile* ». Tale però a me non apparve quando dai risultati delle indagini sulla resistenza globulare fui portato ad applicarla, e quando a prova di essa per me parlavano l' elevazione del punto di congelazione del siero anchilostomiaco e la diminuzione in questo dell' azoto e dell'albumina, fatti che a mio modo di vedere dovevano con tutta probabilità influire sulla resistenza di globuli già in gran parte alterati nella costituzione loro e derivanti da organi ematopoietici esausti.

Il prof. *Gabbi* continua le sue critiche rimproverandomi di non essermi voluto fermare ai reperti sperimentali del maggior numero di ricercatori. Per Lui ho il torto di non dar valore alle indagini d' altri sull' urobilinuria, di non dar peso alle testimonianze di *Tomaselli* e *Cacopardo*, e tanto meno all' « *importante osservazione di Alessandrini* ». Ma come credere alla *costante* urobilinuria nell' anchilostomo-anemia quando su 11 casi in uno solo mi fu dato constatarla? E quale valore poteva io dare a ricerche che si sforzavano di dimostrare un aumento dell'azione emolitica dell' *acqua distillata* dopo coltivati in essa gli anchilostomi? Nè « la presa in considerazione » potèva io concedere all' osservazione di *Alessandrini* dopo che le mie indagini me la dimostravano inesatta. A questo proposito debbo anzi far

notare al prof. *Gabbi* che mia non è l'idea di schiacciare le ghiandole dell'anchilostoma e di metterle a contatto con globuli rossi; no, io ho solo *controllate* le esperienze di *Alessandrini* e a queste quindi spetta il giudizio di « eccessivamente empiriche » regalato dal prof. *Gabbi* alle mie ricerche di controllo. Nè a queste fui mosso dall'idea di « discutere una appena nascente ricerca esperimentale », ma dall'idea di appurare un fatto portato quale prova, indiretta se si vuole, dell'influenza dell'anchilostoma sul preteso aumento del potere emolitico del plasma.

Passando alla questione della febbre negli anchilostomiaci il prof. *Gabbi* solo, per l'esiguità del numero non dà valore ai due casi d'infezione lieve da me trovati senza ipotermia ma con temperatura normale l'uno, e l'altro con temperatura subfebbrile. Certo due casi son pochi di fronte agli undici dal *Gabbi* osservati con ipotermia, ma io penso che se per il prof. *Gabbi* han valore i miei casi quando, complessivamente presi, confermano la percentuale dei casi febbrili di anchilostomiasi da Lui data, valore debbono avere per Lui anche se presi singolarmente o comparati tra loro.

Nè trovo esatto l'appunto dal professor *Gabbi* mosso alla deduzione mia tratta dai casi esaminati. Il non ammettere uno stretto rapporto tra febbre e gravità dell'infezione è, secondo il *Gabbi*, affermazione che mal si concilia con l'altra mia che la febbre è in rapporto con lo stato anemico. Per quest'affermazione io sarei infatti, secondo il *Gabbi*, non solo obbligato ad ammettere la « conclusione generica » che a maggior grado di anemia deve corrispondere maggior febbre, ma anche, siccome a maggior

grado di anemia corrisponde in massima maggior gravità d' infezione, ad ammettere il rapporto stretto tra febbre e gravità d' infezione da me prima negato.

L' argomentazione del prof. *Gabbi* non è però forte come a tutta prima può sembrare: essa prende le mosse da una *conclusione generica* che non è applicabile con esattezza al caso della febbre anemica. Di ciò il prof. *Gabbi* potrà persuadersi, come io me ne sono persuaso, paragonando il grado della temperatura allo stato del sangue in molti casi di clorosi. Su 60 di questi che nell' Archivio della Clinica io ho trovato illustrati da ricerche complete sulla temperatura e sulla composizione del sangue, sia all' ingresso che durante la degenza, ho potuto constatare, e il quadro che qui riporto lo dimostra, casi di malate che, pur con sangue poverissimo di emoglobina 10–15 o 20–25 °/₀), mostravano elevazioni della

| Hb °/₀ | Casi osservati | Casi afebbrili | Casi nei quali la temperatura non superava | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 37°,5 | 37°,9 | 38°,5 | 38°,9 | 39°,5 |
| 10–15 | 3 | 1 | 1 | 1 | | | |
| 20–25 | 4 | | | 4 | | | |
| 30–35 | 18 | 3 | 11 | 3 | 1 | | |
| 40–45 | 18 | 1 | 11 | 1 | 3 | 1 | 1 |
| 50 | 9 | 4 | 5 | | | | |
| 60 | 5 | 2 | 3 | | | | |
| 70 | 3 | 1 | 2 | | | | |

temperatura più lievi di quelle che si verificavano in casi con sangue a contenuto maggiore di emoglobina (40–45 °/₀). E nei

miei casi di anchilostomiasi, esigui se vogliamo, il rapporto tra grado della febbre e grado dell' anemia non mi risultò più stretto, tantochè di esso non tenni conto per ravvicinare la febbre degli anchilostomiaci a quella anemica. Manca dunque l' appoggio dei fatti all' argomentazione del prof. *Gabbi*, e rimane salda l' affermazione mia secondo la quale *non esiste stretto rapporto tra febbre e gravità dell' infezione anchilostomiaca.*

Contro il concetto che la febbre degli anchilostomiaci sia *anemica*, il prof. *Gabbi* (1) rafforza le obbiezioni già da Lui rese note col fatto che « in taluni casi mentre la cura ferruginosa migliora le condizioni del sangue non fa scomparire la febbre che solo si *modifica* quando venga praticata la cura antielmintica ». Ma, io mi chiedo, la prova dell' indipendenza della febbre dalla costituzione del sangue e quella del rapporto della febbre colla presenza degli anchilostomi nell' intestino possono ritenersi raggiunte con tali casi? In vero non credo. Logico è il pensare, che se rapporto esiste tra febbre e anchilostoma, debba all' allontanamento di questo seguire non una semplice *modificazione* della febbre ma una rapida, progressiva diminuzione di essa fino alla scomparsa. Ciò però non avviene. In tre dei miei casi (7°, 8° e 9°) la febbre persisteva 2-3 mesi dopo accertata l' eliminazione completa dell' anchilostoma con esami microscopici e colturali delle feci, ripetuti per diverse settimane! Questi stessi casi però si potrebbero a me portare contro la natura anemica della febbre per il fatto

(1) *Sulla genesi, ecc. Risposta ai nuovi appunti critici del dott. Siccardi.* (Rivista critica di Clinica Medica, N. 29, pag. 461, 1908).

che le elevazioni subfebbrili hanno persistito malgrado il progressivo miglioramento del sangue. Ricordo però a tal proposito i casi non infrequenti di clorosi nei quali la febbre non solo perdura per lungo tempo alle migliorate condizioni del sangue, ma anche aumenta, come in 11 dei 60 casi, già da me citati, cioè sul 18.3 %, ebbi campo di constatare. I casi di anchilostomiasi e di clorosi con elevazioni subfebbrili protratte dopo le migliorate condizioni del sangue, provano con quelli gravi senza febbre e lievi febbrili l' esistenza di condizioni individuali, ignote a noi, che favoriscono la comparsa e la persistenza della febbre.

Per il prof. *Gabbi* (1) la febbre degli anchilostomiaci non è anemica ma è dovuta in massima parte al passaggio in circolo di albumose derivato per azione batterica dal sangue versatosi nell' intestino ed in minima parte all' entrata in circolo di sostanze termogene derivanti dalle abnormi fermentazioni batteriche intestinali.

In opposizione a questo secondo fattore febbrigeno ammesso dal prof. *Gabbi*, io portai le osservazioni mie sull' eliminazione degli eteri solforici in 9 anchilostomiaci, osservazioni che escludono ogni rapporto tra febbre ed aumentata eliminazione degli eteri solforici con l' urina. Ma il prof. *Gabbi* insiste, secondo me a torto, sul fatto ammesso rafforzandolo: 1°) con la notizia che in sofferenti di affezioni verminose, (non negli anchilostomiaci io aggiungo), si hanno vere esplosioni febbrili che *secondo la maggiore probabilità* devono essere ritenute prodotte da acuta intossicazione; 2°) con la

(1) *Sulla elevazione sub-febbrile degli anchilostomiaci.* (Riforma Medica, pag. 869-873, 1905).

prova indiretta della « diminuzione di *qualche decimo* (!) della temperatura in seguito ad una migliore alimentazione. Gli argomenti addotti non valgono secondo me la conclusione tratta dalle ricerche sugli esponenti delle fermentazioni intestinali.

La genesi poi della febbre, trovata dal prof. *Gabbi* nel passaggio in circolo di albumose di origine batterica, e i fatti portati a sostegno di essa ho creduto poter combattere con i risultati delle ricerche mie aventi lo scopo di mettere in evidenza il possibile rapporto tra temperatura, numero degli anchilostomi nell' intestino, reazione del sangue nelle feci. Perciò alla elevazione della temperatura constatata nei casi gravi dal *Gabbi* ed interpretata nel senso che in essi poteva ammettersi maggiore il numero degli anchilostomi, il versamento del sangue nell' intestino, la produzione di albumose, opposi tanto la temperatura normale di casi gravi nei quali numerosissimi erano gli anchilostomi e spiccatissima la reazione del sangue nelle feci, come la persistenza della febbre in casi gravi lungo tempo dopo provata l' eliminazione degli anchilostomi e l' assenza del sangue nelle feci. A questi fatti però il prof. *Gabbi* non ha dato il valore da me attribuito, e la ragione la si può trovare nei giudizi poco favorevoli da Lui espressi sulla possibilità di numerare gli anchilostomi e su quella di stabilire dall' esame delle feci se sangue fu emesso ed in quale quantità. Egli infatti ritiene *chimerica* la possibilità del calcolo degli anchilostomi e non a torto se, come è uso comune, affida il calcolo agl' inservienti. Chi però, come io ho fatto (e i miei colleghi possono attestare), si arma di un buono staccio, di una sottile pinza e di al-

trettanta buona pazienza non fa calcolo chimerico. Nè per me è *pretesa infondata*, come il prof. *Gabbi* pensa, lo stabilire in base all'intensità e rapidità di comparsa della reazione la presenza e grossolanamente anche la quantità del sangue nelle feci, tanto più che al contrario di Lui io sono convinto che il sangue con i metodi sensibilissimi dei quali oggi la chimica clinica dispone, è svelabile nelle feci anche quando abbia subìto l'azione digestiva del succo enterico e l'azione della flora batterica, prova ne sia che il sangue legato alla carne introdotta come alimento può essere rintracciato nelle feci per mezzo del metodo di *Adler*. Questo fatto potrebbe anzi attenuare l'importanza delle conclusioni mie tratte dalle ricerche del sangue nelle feci degli anchilostomiaci, quando però non si volesse tener conto del metodo non molto sensibile da me ad arte adoperato (metodo del guaiaco e trementina con le modificazioni ad esso apportate per l'esame delle feci) e del fatto che, pur tenendo costante nei malati la dieta carnea la reazione del sangue nelle feci sì dei casi gravi che dei lievi, evidentissima prima mancò dopo allontanati tutti o in massima parte gli anchilostomi.

E la presenza del sangue nelle feci di anchilostomiaci *apiretici* da me constatata mal si concilia in vero con la genesi della febbre sostenuta dal prof. *Gabbi*, ad eccezione che in tali casi non si voglia ammettere la mancata produzione di albumose dal sangue per inattività (?) dei germi intestinali o il mancato passaggio dell'albumose in circolo.

Il prof. *Gabbi* pensa che « nulla abbia a ridire sulla sua affermazione chi, col mio illustre Maestro, riponga la causa della feb-

bre nel ricambio vitale e nell' azione nociva di milioni e milioni di batteri infettanti che circolano nel sangue e chi è convinto che l'albumose batterico abbia potere pirogeno ». Ma io mi chiedo: è proprio applicabile alle oscillazioni subfebbrili degli anchilostomiaci la spiegazione della febbre data dal mio Maestro? Il prof. *Gabbi* interpreta, è vero, l' albumose, dal *Caliri* riscontrato nel plasma degli anchilostomiaci, quale derivato dall'azione proteolitica dei germi sul contenuto sanguigno dell' intestino e cerca con tale interpretazione di avvicinarsi alle idee del *Murri*. Ma dà egli le prove che devono far ritenere prodotto batterico, l' albumose riscontrato? o esclude forse la possibilità che per la via da Lui tracciata giunga in circolo albumose (non febbrigeno) derivante dall' azione del succo pancreatico sugli albuminoidi dell' alimento o del sangue stravasato? Questi fatti il prof. *Gabbi* avrebbe dovuto, secondo me, chiarire prima di attribuire azione pirogena all' albumose riscontrato dal *Caliri* nel plasma degli anchilostomiaci.

Ma l' albumosemia degli anchilostomo-anemici deve ritenersi quale fatto sicuro o di esso può dubitarsi come dell' azione febbrigena dell' albumose batterica? Il prof. *Gabbi* non ammette che si possa elevare dubbio sulle osservazioni sue e dei suoi allievi quando non sia confortato dalla prova di quelle indagini sperimentali alle quali egli incita. E tale incitamento fu per me stimolo alle ricerche che verrò mano mano esponendo.

Profittando di due anchilostomo-anemici con temperatura subfebbrile ricoverati in Clinica sul principio dell' estate scorsa, rinnovai l' esperienze del *Caliri* ricercando

nel plasma di essi (cc. 25-35) l'albumose. Il metodo d'indagine da me seguito fu, salvo lievi modificazioni che dirò in seguito, quello adoperato dagli allievi del *Gabbi* e che qui trascrivo con le parole stesse del dott. *Tornatola*: [1] « L'albumose venne dimostrato solo qualitativamente per mezzo delle tre seguenti reazioni: 1° quella del biureto, per cui aggiungendo idrato di potassa e qualche goccia di soluzione di solfato di rame diluita si ottiene un colore rosso-rosa (?); 2° quella di *Gnezda*, la quale consiste nell'aggiungere ammoniaca e solfato di nichelio; tali sostanze non producono alcun colore colle albumine e globuline, danno un *colore giallo con i proteosi* ed i peptoni; 3° precipitazione dell'albumose con solfato di ammonio, per cui si ottiene un precipitato evidente.

« Tali ricerche non erano praticate sul siero normale, ma previa dealbuminazione di esso, il che si otteneva (?) acidificandolo con qualche goccia di acido acetico e poi facendolo bollire fino a che le albumine si fossero coagulate; si filtrava quindi ripetendo la filtrazione, finchè il liquido filtrato non si presentasse perfettamente limpido. *Quando poi si era sicuri che il liquido era esente di albumina, il che si constatava con una reazione sensibilissima data dal liquido del Pollacci, mediante la quale si scoprono minime traccie di albumina*, si facevano le reazioni già dette ». A questo metodo ho apportato, come già dissi, alcune modificazioni coll'intento di ottenere una rapida ed esatta dealbuminazione; pensai cioè di diluire il siero

---

[1] V. *Le variazioni quantitative degli albuminoidi e dell'indice crioscopico del siero di sangue nelle varie fasi dell'accesso febbrile.* (Clinica Medica Italiana, N. 2, pag. 142, 1904).

8-10 volte, di acidificare il liquido così ottenuto con una soluzione diluitissima di acido acetico, e di farlo bollire a *bagno-maria* fino a dealbuminazione completa; assicurato di questa, concentrava il liquido a 20-30 centimetri cubici e su essi praticava le reazioni ricordate. Malgrado tali modificazioni che pur dovevano rendere più facile la ricerca, *io non ebbi la fortuna di constatare nel siero dei miei due anchilostomiaci la presenza di albumose*: tutte le reazioni di esso mi risultarono negative. Dovevo di fronte a tale reperto ammettere l'assenza dell'albumose nel sangue dei miei anchilostomiaci dei quali uno aveva al momento del salasso 37°,7 e l'altro 38°? Conclusione diversa non mi era concessa, giacchè anche le tracce d'albumose, se fossero esistite, avrei dovuto svelare nel liquido concentrato.

Questo risultato contrario alle ricerche del *Caliri* m'indusse a ripetere le indagini che ad esse hanno dato origine, e che furono condotte da altri due allievi del *Gabbi*, dottori *Cicala* e *Tornatola*. Il primo [1] potè stabilire: 1° che gli stafilococchi (aureus), bacillo del tifo, della difterite, del carbonchio, bacterium coli messi a sviluppare in ambienti nutritivi costituiti da siero di sangue di vitello, da ovialbumina o da albumina purissima di Merck, vi provocano lo sviluppo di albumose; 2° che si ha lo sviluppo di albumose nel sangue dei conigli quando in essi si provoca elevazione della temperatura con iniezione endovenosa di coltura in brodo di stafilococchi, di bacilli della difterite, del tifo (assai virulenti

---

[1] V. *La proteolisi operata dai germi patogeni e da taluni tessuti nei rapporti col processo febbrile.* (Clinica Medica Italiana, N. 2, 1904).

ed in quantità notevole) e del carbonchio; 3° che iniettando nelle vene dei conigli i batteri sopraccennati spenti coll' ebullizione o con altri mezzi non si osserva albumose nel sangue e non appare febbre; 4° che l'albumose ottenuta colla proteolisi batterica in *vitro* o nel sangue degli animali da esperimento, iniettata per via sottocutanea od endovenosa provoca elevazione di temperatura.

E la comparsa di albumose nel sangue quando si provochi nell' animale (cane) una elevazione della temperatura con l' iniezione sottocutanea di pus o di visceri putrefatti, veniva dimostrata anche dal dottore *Tornatola.* (1)

Le mie ricerche di controllo iniziai sugli animali (conigli e cani) infettandoli con stafilococco piogene aureo virulento e con bacillo del tifo isolato di recente dal sangue di un tifoso. Le esperienze ammontano a 14. La ricerca dell'albumose nel siero fu fatta in 10 casi (7 conigli e 3 cani) col metodo della Scuola messinese ma con le modificazioni già da me ricordate, e in 4 casi applicai al sangue (cc. 250) il metodo di *Morawitz* e *Dibtschy.* (2) Il sangue fu estratto prima e 12-24-48 ore dopo l'iniezione endovenosa dei germi patogeni cioè quando la temperatura aveva superato di un grado, un grado e mezzo o due quella iniziale. Debbo però qui notare che mentre nei conigli iniettati con b. del tifo la temperatura raggiunse gradi notevoli (40°,9), in quelli infettati con stafilococco essa si è innalzata soltanto di 3-8 decimi nel primo giorno, per

---

(1) V. Loc. cit.

(2) V. *Ueber Albumosurie, nebst Bemerkungen über das Vorkommen von Albumosen in Blut.* (Arch. f. experimentelle Pathologie u. Pharmakologie, v. 54, pag. 88, 1906).

portarsi in quello seguente alla norma o al disotto della norma. Notisi anche che mentre i conigli infettati col b. del tifo hanno sempre resistito all'infezione, la durata in vita di quelli iniettati con quantità anche piccole $^1/_4$–$^1/_3$ di cc. di coltura di stafilococco aureo di 24 ore, non superò i 3 giorni. Anche i cani infettati con quantità di poco superiori ($^1/_2$–1 cc.) di coltura di stafilococco non vissero più di 5–11 giorni, ma la temperatura di essi raggiunse nei primi giorni gradi 40–41.5. La quantità poi del siero adoperata per la ricerca dell'albumose fu di 8–12 cmc. per i conigli e di 20–35 cmc. per i cani.

*I risultati delle mie indagini furono completamente negativi per la comparsa di albumose nel siero di animali con infezione in corso*, anche adoperando il delicato metodo di *Morawitz* e *Dibtschy* per il sangue di 4 cani, dei quali uno normale a digiuno e 3 in giornate diverse dell'infezione stafilococcica.

Dopo tali risultati diressi le mie indagini all'esame delle ricerche dal *Cicala* fatte in *vitro* sull'azione proteolitica dei germi. E seguendo il suo indirizzo coltivai diversi germi (*stafilococco aureo, albo, micrococco tetrageno, micrococco melitense, bacillo piocianeo, b. tiphi, b. coli*) in diversi liquidi albuminosi, cioè in soluzioni (cc. 300–500) di albumina di uovo o di siero albumina purissima (Merck) preparate di fresco, in siero di vitello diluito (cc. 40-60), in liquido ascitico di cirrotico (cc. 300-500) e in essudato pleurico. Usai tutte le precauzioni prese dal *Cicala* per la sterilizzazione dei liquidi albuminoidei, mentre raccolsi e conservai asettici i liquidi, pleurici ed ascitici. Filtrai i liquidi, nei quali si era avuto sviluppo del

germe innestato, attraverso filtri sterili di *Berkefeld* mediante aspiratore ad acqua e procedetti alla dealbuminizzazione e alla ricerca dell'albumose con le norme e le reazioni già esposte. Solo tre volte, trattandosi di metodo lungo e costoso, ricercai l'albumose col procedimento di *Morawitz* e *Dibtschy* e cioè nel liquido ascitico e sterile ed in quello infettato con stafilococco piogene aureo e con b. piocianeo.

La presenza di albumose non fu mai da me constatata nelle soluzioni di albumina secca, nè nel siero diluito di vitello innestati o no e tenuti per 1-2-4-10-20 giorni nel termostato. Potei invece riscontrare nel liquido ascitico e pleurico e nella soluzione di albumina d'uovo, sia in quelli innestati e con sviluppo rigoglioso di stafilococco aureo o di bacillo piocianeo, *sia in quelli sterili ma tenuti come i primi per uno stesso numero di giorni in termostato*, la presenza di un corpo che dava una colorazione *rosso-viola* con la reazione del biureto, che formava spiccato precipitato col solfato d'ammonio, che *non offriva la reazione di Gnezda*. Era tale corpo da ritenersi albumose? Prima di venire ad una conclusione cercai di stabilire se ad esso erano proprie le principali reazioni dei protoalbumose o dei deuteroalbumose. Constatai che mentre per l'identità cogli albumosi in genere parlavano: il precipitato che si otteneva mediante l'acido nitrico, precipitato che evidente a freddo scompariva col calore per ricomparire a freddo (*Kûhne*), e l'opalescenza che si otteneva col saturare il liquido di cloruro di sodio, contro tale identità stavano il precipitato col solfato di rame, precipitato che anzichè sciogliersi s'intensificava col calore, la mancanza d'intorbidamento col ferrocia-

nuro ed acido acetico (*Hoppe-Seyler*, *Cohnheim*), la persistenza al calore del precipitato ottenuto colla saturazione del liquido con cloruro di sodio. Se a queste ultime reazioni si aggiunge quella sempre data dal corpo in parola a contatto del *liquido del Pollacci* (1) (*quello adoperato dagli allievi del prof. Gabbi per escludere la presenza di minime traccie d'albumina*) più che incerta doveva apparire a me la natura del corpo posto in luce. E per la reazione detta essendo tratto a riconoscere in esso un'albumina, certo speciale assai, volli prima stabilire se il liquido del *Pollacci* rimaneva inattivo a contatto di una soluzione di proto- o di deutero-albumose. Separai perciò questi dal peptone di *Witte* col metodo di *Pick* (2) e con le soluzioni ottenute potei dimostrare che *il reattivo di Pollacci dà anello manifesto anche con soluzioni diluitissime* (1 : 100000) *di protoalbumose e di deuteroalbumose!* Tale constatazione non poteva non destare in me somma maraviglia per il fatto che *gli allievi del Gabbi hanno potuto dimostrare l'albumose* (in quale quantità e con quanta facilità!) *in liquidi che più non davano reazione col reattivo di Pollacci.* E la mia maraviglia non fu minore quando coll'estendere le indagini vidi che *le soluzioni di proto- e deutero-albumose*, a differenza delle soluzioni di peptone di *Witte*, *non davano la reazione di Gnezda*, una di quelle sulle quali sono fondate tutte le ricerche della Scuola messinese!

---

(1) V. *Un nuovo reattivo per la ricerca dell'albumina nelle orine.* (Chimica Medico-Farmaceutica, pag. 1057, Milano, 1901; Bollettino Chimico-Farmaceutico, fasc. 23, pag. 789, 790, 1901).

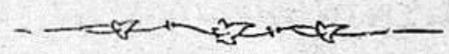
(2) V. Hoppe-Seyler, Handbuch der Physiologischen u. Pathologisch. Chemischen Analyse, pag. 322, Berlino, 1903.

Le mie indagini si arrestano a questo punto. Inutile mi apparve infatti il ricercare se l'albumose da me riscontrato (tale dovevo ritenerlo) era dotato di azione pirogena, quando esso per il fatto che già esisteva nei liquidi sterili, non mi risultava di origine batterica.

I fatti da me messi in luce sono prove sufficienti non solo per mettere in dubbio ma anche per negare le ricerche contro le quali, secondo il prof. *Gabbi*, ogni più fine critica doveva spuntarsi. *L'albumosemia degli anchilostomiaci con elevazione subfebbrile è*, fino a prova in contrario, *frutto di ricerche condotte con poco rigore scientifico*, e *la genesi della febbre negli anchilostomiaci, dal prof. Gabbi sostenuta, non trova quindi appoggio in alcun fatto.*

Saldo invece, oggi più che mai, m'appare il concetto, già da me ammessò, della natura anemica della febbre nell'anchilostomiasi.

Bologna, novembre 1908.



Estratto dalla *Rivista critica di Clinica Medica*
Anno X, N. 9 e 10, 1909.

Firenze, 1909 — Società Tipografica Fiorentina, Via S. Gallo, 33.